

ALMA MATER STUDIORUM · UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

---

Scuola di Scienze  
Dipartimento di Fisica e Astronomia  
Corso di Laurea in Fisica

# Studio dell'andamento temporale di features estratte da immagini PET

**Relatore:**  
Prof. Gastone Castellani

**Presentata da:**  
Eleonora Misino

**Correlatore:**  
Dott.ssa Claudia Sala

Anno Accademico 2017/2018

## Sommario

Questo lavoro è focalizzato sull'analisi radiomica di immagini PET con particolare attenzione all'andamento di alcune features nel tempo. Lo scopo è quello di valutare la stabilità di media, deviazione standard, indice di covarianza ed entropia in intervalli consecutivi di acquisizione.

Le immagini PET utilizzate per lo studio sono state fornite dall'Istituto Europeo di Oncologia ed il soggetto delle acquisizioni è un fantoccio con caratteristiche tecniche che permettono di indagare diversi aspetti. In particolare, è stato possibile valutare la dipendenza delle features dalla concentrazione di radiofarmaco e l'incidenza del partial-volume effect (PVE) sul segnale misurato.

Le immagini analizzate coprono un tempo acquisizione di 30 minuti dall'iniezione del radionuclide e sono state raggruppate in 10 intervalli da 3 minuti ciascuno. Dopo aver scelto un'opportuna sezione assiale del fantoccio, sono state eseguite 4 segmentazioni manuali, isolando le regioni con differente radioattività o con caratteristiche geometriche rilevanti per il PVE.

Introducendo un fattore di correzione per il decadimento, le features estratte dai quattro istogrammi di intensità presentano un andamento costante nel tempo. Come atteso, la concentrazione di radiofarmaco gioca un ruolo cruciale nell'eterogeneità del segnale: le regioni con segnale meno intenso possiedono un'entropia maggiore. Lo studio della regione appositamente inserita per valutare il PVE ha mostrato come questo incida sull'intensità del segnale e, dunque, sull'affidabilità delle informazioni ricavabili dall'immagine PET.



# Indice

1	Introduzione alla PET . . . . .	3
1.1	Descrizione del processo . . . . .	3
1.2	Utilizzo della PET in oncologia . . . . .	3
1.3	Successi e limiti della PET . . . . .	4
2	Introduzione alla Radiomica . . . . .	6
2.1	Processo Radiomico . . . . .	6
2.2	Traguardi della Radiomica . . . . .	7
2.3	Sfide della Radiomica . . . . .	8
3	Materiali e metodi . . . . .	9
3.1	Descrizione dati . . . . .	9
3.2	Preparazione data set . . . . .	10
4	Analisi . . . . .	15
4.1	Studio del background . . . . .	15
4.2	Estrazione features . . . . .	15
5	Risultati . . . . .	16
6	Conclusioni . . . . .	23

# 1 Introduzione alla PET

La PET (dall'inglese Positron Emission Tomography) è una tecnica di imaging medico che permette di verificare la presenza di metastasi e stabilire l'efficacia di una terapia oncologica. Attraverso l'iniezione di radionuclidi, quali  $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{15}\text{O}$  e  $^{13}\text{N}$ , è possibile ottenere immagini metaboliche di ottima qualità con risoluzione millimetrica. La tecnica si basa sulla rilevazione dei fotoni prodotti durante il decadimento del radioisotopo tracciante per ottenere una mappa dell'attività metabolica del soggetto. I radionuclidi impiegati nella PET sono presenti naturalmente nel corpo umano all'interno di molecole quali il glucosio, l'acqua o l'ammoniaca e permettono di rivelare aree con attività metabolica anormale in maniera poco invasiva [1].

L'introduzione della tecnica PET come strumento diagnostico si colloca nella seconda metà del XX secolo, in concomitanza con i progressi nel campo della radiochimica. In particolare, è stata la sintesi del 2-fluoro-2-deossi-D-glucosio (FDG o  $^{18}\text{F}$ ) a segnare un notevole passo in avanti nello sviluppo della PET. Il  $^{18}\text{F}$  è un analogo del glucosio con emivita di 109.7 minuti e viene facilmente assorbito dalle cellule tumorali che, per loro natura, sono caratterizzate da un'intensa attività metabolica [2].

La PET venne inizialmente utilizzata per lo studio delle funzioni cerebrali per poi essere impiegata in un numero sempre crescente di studi clinici, dalla cardiologia all'oncologia [3]. Ad oggi gioca un ruolo fondamentale in campo oncologico permettendo di individuare le aree tumorali, di valutarne la malignità, di seguirne il decorso e di stimare la risposta alla terapia [4].

## 1.1 Descrizione del processo

Dopo l'iniezione del radionuclide, il paziente viene introdotto nello scanner e il radioisotopo tracciante, che sarà stato assorbito dalle cellule con intensa attività metabolica, decade emettendo un positrone. L'annichilazione del positrone con un elettrone porta alla produzione di una coppia di fotoni gamma con direzioni opposte. Le varie coppie di fotoni emesse vengono rilevate dallo scintillatore presente nello scanner e, attraverso un algoritmo di ricostruzione, si ottiene la mappa della densità del radioisotopo nel paziente [5].

## 1.2 Utilizzo della PET in oncologia

Un uso estensivo della tecnica PET si riscontra in campo oncologico. Le cellule tumorali sono caratterizzate da un'elevata attività metabolica e, pertanto, assorbono quantità rilevanti di radiofarmaco risultando ben visibili nell'immagine PET. Il tracciante maggiormente impiegato in oncologia è il  $^{18}\text{F}$ , si parla infatti di FDG-PET. Questa tecnica di imaging medico viene largamente impiegata per individuare e monitorare i tumori, per valutarne la malignità e per pianificare il trattamento. Viene utilizzata come supporto alla biopsia e come efficace strumento di valutazione per la risposta alla terapia [6]. Nella FDG-PET si utilizza spesso il SUV (Standard Uptake Value) come indice dell'attività tumorale. Il SUV è funzione del peso del paziente, del tempo intercorso fra l'iniezione del radiofarmaco e l'acquisi-

zione [7] e del metodo di ricostruzione dell'immagine [8] e si ottiene attraverso la formula:

$$SUV = \frac{c_{img}}{c_{inj}} \times m \quad (1)$$

dove  $c_{img}$  è la concentrazione di radiofarmaco nel tessuto,  $c_{inj}$  è la dose iniettata ed  $m$  è la massa del paziente.

### 1.3 Successi e limiti della PET

La PET si è rivelata essere uno strumento di indagine e di diagnosi altamente efficace. Il suo impiego in neurologia, cardiologia e oncologia ha permesso di compiere notevoli passi in avanti sia nella ricerca che in campo diagnostico e terapeutico. Oltre al largo impiego in campo oncologico, la PET è un supporto fondamentale nell'affrontare demenze e malattie neuro-degenerative, viene impiegata nello studio del metabolismo cardiaco e permette di valutare le condizioni del miocardio [9].

#### Partial-Volume Effect

Le acquisizioni PET sono soggette al PVE (Partial-Volume Effect) che ne limita l'accuratezza e l'affidabilità in presenza di piccole masse tumorali [10]. Il PVE è determinato da due fenomeni distinti che inficiano la qualità dell'immagine medica. Il primo è l'effetto di blurring delle immagini 3-dimensionali dovuto sia alla limitata risoluzione spaziale delle acquisizioni PET che al processo di ricostruzione. Per tumori di piccole dimensioni parte del segnale esonda dai reali bordi tumorali causando una dilatazione della regione e una diminuzione dell'attività misurata. Il fenomeno è schematicamente mostrato nel caso bidimensionale in Figura 1.

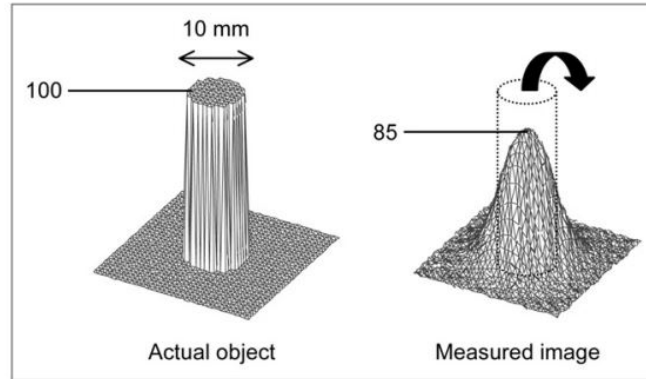


Figura 1: Effetto di blurring su una sorgente circolare uniforme di radiazione (diametro di 10 mm e 100 unità arbitrarie di attività) con background non radioattivo [10]. Il diametro della sorgente è dilatato, mentre la sua intensità risulta ridotta.

Il secondo effetto è determinato dal campionamento del segnale attraverso voxel (volumetric picture elements). L'intensità del segnale di ciascun voxel è la media delle intensità dei segnali presenti nella regione spaziale considerata (Figura 2); c

conseguentemente, se un voxel include tessuti differenti, l'intensità risultante non rispecchia la reale attività metabolica.

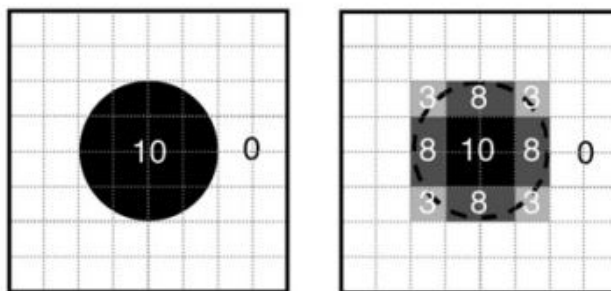


Figura 2: contributo del campionamento del segnale sul PVE [10]; la griglia rappresenta i pixel usati per il campionamento. A sinistra la sorgente di radiazione uniforme con background privo di attività; a destra l'intensità misurata: i pixel che includono sia i bordi della sorgente che parte del background hanno come valore la media delle intensità delle due regioni.

A causa del PVE le masse tumorali di piccole dimensioni possono essere erroneamente valutate, sia in dimensioni che in aggressività, rendendo meno efficaci i trattamenti. Nonostante la disponibilità crescente di scanner PET/CT, che riducono in parte il PVE, è importante investire risorse nella ricerca di tecniche PET ad alta risoluzione, così da migliorare l'affidabilità delle immagini acquisite.

### Costi di produzione

Il maggiore limite alla diffusione della tecnica PET è il costo dei ciclotroni necessari per la produzione dei radionuclidi impiegati. La breve emivita che caratterizza questi isotopi ne impone una continua produzione per garantirne la disponibilità. Conseguentemente, ospedali e università dipendono da enti terzi per poter portare avanti le attività cliniche e di ricerca. Per fronteggiare questa situazione, negli ultimi anni si stanno sviluppando macchinari per acquisizioni PET con piccoli ciclotroni integrati. Inizialmente sviluppati per poter assicurare la fornitura di radioisotopi agli ospedali situati in località non facilmente raggiungibili, questi ciclotroni integrati potrebbero permettere una futura autonomia ad un numero sempre crescente di complessi ospedalieri e universitari [11].

## 2 Introduzione alla Radiomica

Con il termine "radiomica" si indica l'estrazione e l'analisi di *features* provenienti da immagini mediche acquisite tramite PET, CT (Computed Tomography) o MRI (Magnetic Resonance Imaging) al fine di costruire modelli descrittivi, diagnostici e predittivi sempre più accurati [12]. Questi modelli permettono di definire e utilizzare al meglio le relazioni sussistenti fra le informazioni contenute nelle immagini biomediche e la fisiopatologia sottostante.

La radiomica ha numerosi campi di applicazione, ma è in quello oncologico che vede il suo maggiore utilizzo. Da features tratte dalla forma, dal volume o dalla struttura del tumore è possibile ricavare informazioni sul fenotipo tumorale, seguendone il suo sviluppo e determinandone la malignità. La radiomica è dunque un potente supporto diagnostico e predittivo che, assieme ad altre indagini cliniche, permette di individuare una terapia personalizzata e di valutare la risposta del paziente [13].

### 2.1 Processo Radiomico

Il processo radiomico si basa sull'estrazione, l'analisi e la modellizzazione di features da un adeguato data set di immagini. Possiamo suddividere il processo radiomico in cinque fasi [14]:

- acquisizione dell'immagine
- segmentazione e rendering dell'immagine
- estrazione e qualificazione delle features
- costruzione di un database
- modellizzazione e validazione

#### Preparazione dati

A partire da un campione di immagini mediche acquisite tramite CT, PET o MRI, il processo avanza con l'individuazione del *Volume Of Interest* (VOI), ovvero il volume dell'immagine interessato dal tumore.

Il processo di segmentazione viene effettuato manualmente o attraverso algoritmi semi-automatici ed è possibile incentrare l'analisi radiomica sull'intero VOI o su sotto-regioni del tumore, dette *habitats*, che presentano caratteristiche differenti.

#### Estrazione e qualificazione delle features

L'individuazione delle features da estrarre è di cruciale importanza per lo sviluppo del modello obbiettivo della radiomica. Il numero di features potenzialmente estraibili da un'immagine è elevato, tuttavia non tutte presentano una sufficiente robustezza alle fonti di variabilità. È dunque necessario effettuare una rigorosa selezione per garantire l'efficienza del modello e renderlo applicabile a pazienti non ancora valutati. Le features possono essere suddivise in due categorie [14]:



- *Semantic features*. Sono parte del lessico radiologico e vengono utilizzate per caratterizzare un VOI. Ne sono esempi la dimensione, la forma e la necrosi di un dato VOI.
- *Agnostic features*. In opposizione alle semantic features, non rientrano nel lessico radiologico. Si tratta di indicatori estratti matematicamente e suddivisibili in risultati statistici di primo ordine, secondo ordine e ordine superiore. Sono esempi di agnostic features media, massimo, minimo e entropia degli istogrammi di valori ricavati dal VOI.

## Modellizzazione e validazione

A partire dalle features estratte dal data set si costruisce un modello predittivo degli esiti clinici. Nel caso particolare dell'oncologia, la radiomica conduce alla creazione di modelli per la valutazione del rischio di metastasi o per stimare la probabilità di sopravvivenza del paziente. Per costruire questi modelli predittivi si utilizzano tecniche di machine learning o algoritmi di classificazione, che garantiscono un processo efficace e ripetibile.

Una volta creato il modello è necessario verificarne la validità valutandone la capacità predittiva su set di dati estranei al *training set* utilizzato in fase di modellizzazione. La performance del modello è misurata attraverso l'area sottesa dalla curva caratteristica operativa del ricevitore (AUC of ROC, *Area Under the Curve of Receiver Operating Characteristic*), che assume valori fra 0 e 1. La ROC è ottenuta valutando il rapporto fra *True Positive Rate* (TPR) e *False Positive Rate* (FPR) del modello. Calcolando l'area sottesa dalla ROC, è possibile ottenere un indice della sensibilità e specificità del modello predittivo. Se consideriamo due pazienti,  $a$  e  $b$ , estratti casualmente e aventi due diversi esiti clinici, l'area sottesa dalla ROC rappresenta la probabilità che il modello in esame abbia più probabilità di inserire  $a$  nella sua classe di appartenenza  $A$  piuttosto che  $b$  in  $A$ .

La validazione di un modello deve essere accompagnata dalla verifica della riproducibilità di questo attraverso la ripetizione delle analisi con le stesse procedure, ma su data set differenti. Diviene dunque importante avere un database di immagini mediche fruibile e dettagliato [15].

## 2.2 Traguardi della Radiomica

La radiomica in campo oncologico ha ottenuto notevoli successi sia nello studio che nella cura dei tumori.

In particolare, si è rivelata una tecnica efficace per predire la risposta alla terapia. Le features estratte dagli istogrammi d'intensità delle immagini mediche costituiscono un potente strumento per stimare i risultati di un trattamento. I cambiamenti indotti dalla terapia nel micro-ambiente e nella composizione tumorale possono essere descritti da variazioni nell'istogramma d'intensità rendendo possibile una predizione sullo sviluppo del paziente.

Le features radiomiche permettono di valutare anche la malignità di un tumore e il suo stadio di avanzamento. Ad esempio, avvalendosi di immagini FDG-PET, è stato osservato che le lesioni maligne presentano una maggiore eterogeneità rispetto a quelle benigne.

Diversi studi hanno inoltre mostrato la presenza di una forte relazione fra le features estratte dalle immagini e la fisiopatologia sottostante che può fornire una base biologica alle applicazioni cliniche della radiomica [15].

## 2.3 Sfide della Radiomica

Sebbene negli ultimi anni la radiomica abbia compiuto dei notevoli passi in avanti, rimangono ancora diversi punti deboli. Le sfide descritte in [14], [15] e [16] hanno come fattore comune la necessità di rendere quanto più riproducibile e universale il processo radiomico.

Una delle problematiche maggiormente sottolineate è la mancanza di un protocollo standardizzato per l'acquisizione delle immagini mediche, che influenza fortemente le features estratte dal VOI. La posizione del paziente, il tempo di esposizione, la dimensione dei pixel, lo spessore delle sezioni e gli algoritmi di ricostruzione condizionano sensibilmente le features analizzate ed è dunque necessario incanalare gli sforzi nella ricerca di un protocollo efficace e standardizzato.

Un altro problema si presenta nella delineazione del VOI. Nonostante esistano diversi algoritmi di segmentazione delle immagini, spesso è necessario un intervento manuale per individuare e delineare i margini dei tumori poco distinguibili. Durante questa fase si incorre in una forte variabilità e in un rilevante dispendio di tempo. Una delle sfide della radiomica è dunque quella di sviluppare una tecnica di segmentazione quanto più riproducibile ed efficiente.

Infine, non va tralasciata la necessità di creare un solido database di immagini mediche eterogenee, dotate di un'opportuna documentazione clinica e tecnica. Per poter uniformare il processo radiomico è necessario poter realizzare *training set* e *test set* consistenti e usufruibili. L'obiettivo è quello di rendere disponibile una raccolta di immagini mediche standardizzate nell'acquisizione, ma provenienti da ospedali differenti e relative a coorti indipendenti.

Il presente studio si inserisce all'interno del processo di ottimizzazione della tecnica radiomica, con particolare attenzione alla stabilità delle features in funzione del tempo. Le indagini con tecnica PET richiedono un certo lasso di tempo: dalla somministrazione del radiofarmaco, alla sua assimilazione da parte dei tessuti, ai tempi di acquisizione delle immagini mediche. Se si tiene in considerazione che il  $^{18}F$  impiegato nella PET ha un'emivita di 109.7 minuti [2], si comprende come l'intensità del segnale decresca durante l'acquisizione. Lo studio vuole valutare la stabilità delle features nel tempo analizzandone l'andamento in acquisizioni consecutive.

## 3 Materiali e metodi

### 3.1 Descrizione dati

Il database proviene dall'Istituto Europeo di Oncologia (IEO) ed è costituito da 10 immagini DICOM ® (Digital Imaging and Communications in Medicine) relative ad intervalli temporali consecutivi di 3 minuti e ricostruite da un'unica acquisizione in modalità VIP (Voxel Imaging PET) di 30 minuti.

Il soggetto delle acquisizioni è il NEMA (National Electrical Manufacturers Association) IEC (International Electrotechnical Commission) Body Phantom SET™ Model PET/IEC-BODY/P [17].

Il fantoccio (Figura 3) è composto da:

- il corpo del fantoccio;
- un inserto contenente 6 sfere cave con diametro interno differente (10 mm, 13 mm, 17 mm, 22 mm, 28 mm e 37 mm);
- un inserto polmonare cilindrico (altezza: 180 mm; diametro esterno: 51 mm).

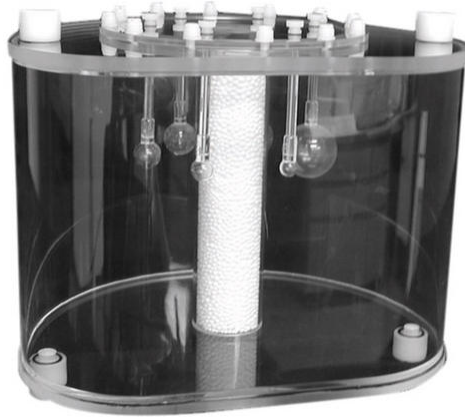


Figura 3: NEMA IEC Body Phantom™.

Nelle acquisizioni analizzate sono stati utilizzati solo il corpo del fantoccio riempito di  $^{18}F$  in concentrazione omogenea e le quattro sfere di raggio maggiore riempite con il medesimo radiofarmaco in concentrazione quadrupla.

L'acquisizione è stata eseguita con un'apparecchiatura DST (Diffraction Strain Tomography) con parametri di ricostruzione di default (numero di iterazioni = 2 e FWHM = 4.5 mm).

### 3.2 Preparazione data set

Il database è stato analizzato utilizzando il linguaggio Python e avvalendosi delle librerie per la lettura (*pydicom*) e la manipolazione (*scikit-image*) delle immagini DICOM®.

Il software di acquisizione ha applicato ad ogni immagine un *Decay Factor*, calcolato attraverso la formula (2). Per poter riportare tutti i conteggi allo stesso istante è stato necessario riscalarlo ogni immagine dividendo i toni di grigio per il *Decay Factor* adeguato (Tabella 1).

$$DF = e^{\frac{\log(2)t}{T_{1/2}}} \quad (2)$$

dove  $t$  è il tempo trascorso dall'iniezione del radiofarmaco e  $T_{1/2} = 109$  minuti è l'emivita del  $^{18}F$ .

Immagine	DF
0	1,01
1	1,03
2	1,05
3	1,07
4	1,09
5	1,11
6	1,13
7	1,15
8	1,17
9	1,20

Tabella 1: *Decay Factor* applicato a ciascuna immagine. Le etichette delle immagini (0, ..., 9) si riferiscono ai dieci intervalli temporali (0-3, ..., 27-30 minuti).

L'apparecchiatura DTS utilizzata per l'acquisizione attua un rescaling di ogni sezione trasversale delle immagini per sfruttare l'intera gamma di toni di grigio. Per ricavare i valori originali di intensità si applica la trasformazione lineare (3) ad ogni singola slice delle 10 immagini:

$$Y = mX + q \quad (3)$$

Nella (2)  $m$  e  $q$  fanno riferimento ai valori di *Rescale Slope* e *Rescale Intercept* propri di ciascun file DICOM®.

A titolo di esempio è riportata una sezione longitudinale del fantoccio prima e dopo il processo di rescaling (Figura 4).

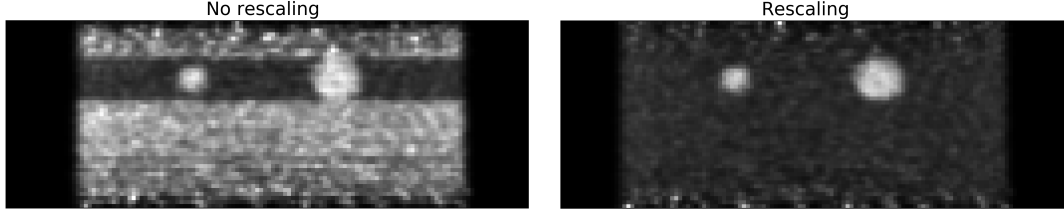


Figura 4: sezione longitudinale del fantoccio prima e dopo il processo di rescaling.

I valori di tono di grigio ottenuti sono stati convertiti in SUV attraverso la formula:

$$SUV = \frac{GT \times M}{c_{inj}} \quad (4)$$

dove  $GT$  è il tono di grigio,  $M = 10$  kg la massa del fantoccio e  $c_{inj} = 50.384300$  MBq la radioattività iniettata.

Per ciascuna delle 10 immagini è stata selezionata la quindicesima sezione assiale nella quale si ha un buon segnale delle quattro sferette (Figura 5). La sezione scelta si riferisce alla stessa zona del fantoccio in tutte le immagini in quanto queste sono state ricostruite a partire da un'unica acquisizione VIP.

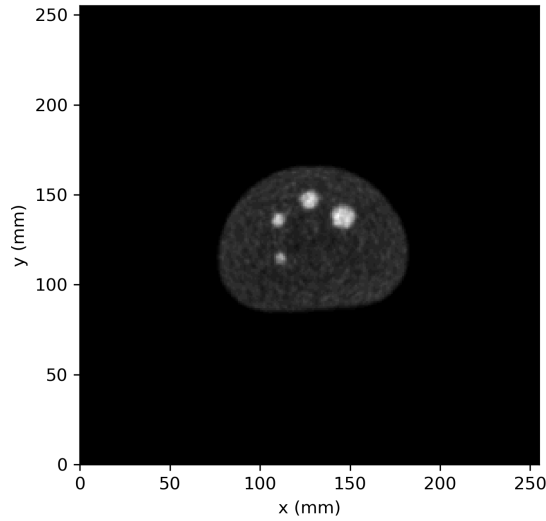


Figura 5: sezione assiale analizzata.

Le sezioni prescelte sono state segmentate attraverso un processo di thresholding combinato a trasformazioni morfologiche (*erosion*, *dilation*, *closing*) per isolare il segnale del fantoccio privato delle sfere (Figura 6), il segnale delle sole quattro sfere (Figura 7) ed il segnale della sfera di raggio maggiore (Figura 8). La segmentazione è stata elaborata in modo tale da evitare problemi di bordo:

- per isolare segnale del corpo del fantoccio sono state eliminate aree più grandi delle sfere;

- per isolare le sfere sono state prese delle aree più piccole delle loro circonferenze.

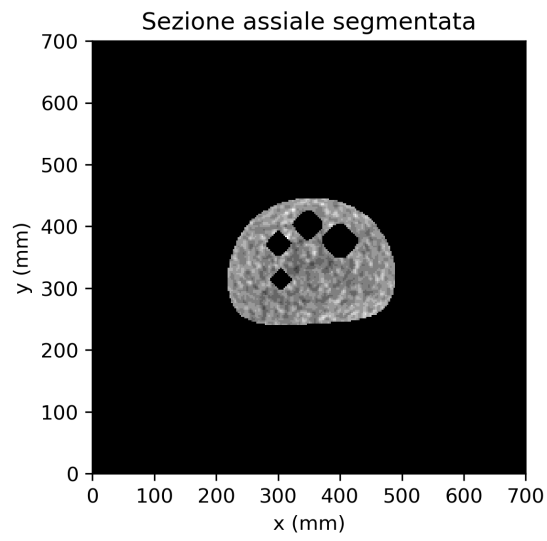


Figura 6: segnale del corpo del fantoccio.

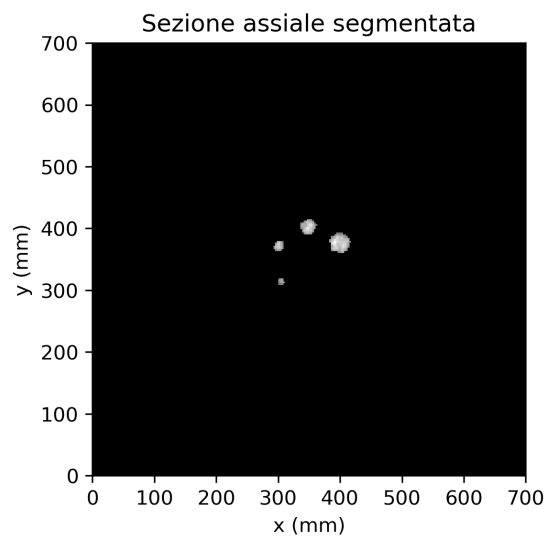


Figura 7: segnale delle sole sfere.

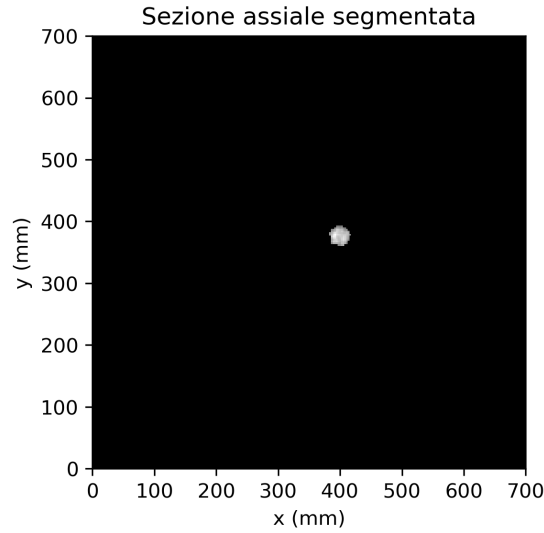


Figura 8: segnale della sfera di raggio maggiore.

Per valutare l'effetto di PVE è stata analizzata la sfera di diametro minore. La maschera impiegata per la segmentazione, mostrata in Figura 9, ricopre interamente la sezione della sfera, così da poter valutare efficacemente l'impatto del PVE sull'andamento delle features.

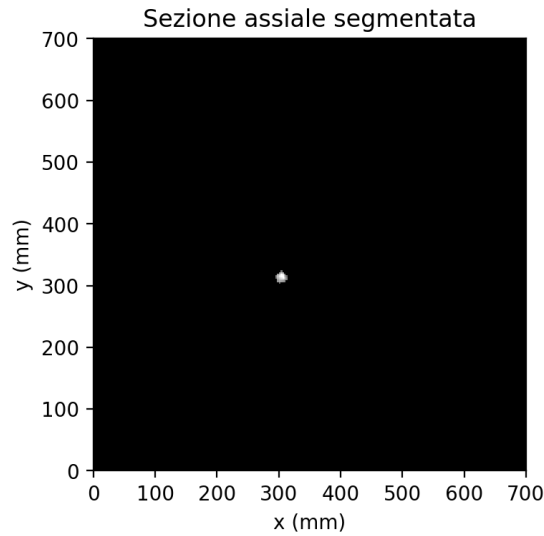


Figura 9: segnale della sfera di raggio minore.

Le soglie utilizzate durante il processo di thresholding sono riportate in Tabella 2 e sono le stesse per ciascuno dei dieci intervalli temporali. Come esempio, in Figura 10 è mostrato l'istogramma di intensità della prima acquisizione (0-3 minuti) privata del background. In Figura 11 sono mostrati gli istogrammi di intensità risultanti dopo il processo di sogliatura sia delle sfere (a sinistra) che del corpo del fantoccio (a destra).

	SUV minimo	SUV massimo
corpo del fantoccio	1	15
quattro sfere	15	34
singola sfera	15	34

Tabella 2: soglie utilizzate per il processo di thresholding. L'intervallo di SUV delle immagini è  $[0, 34]$ .

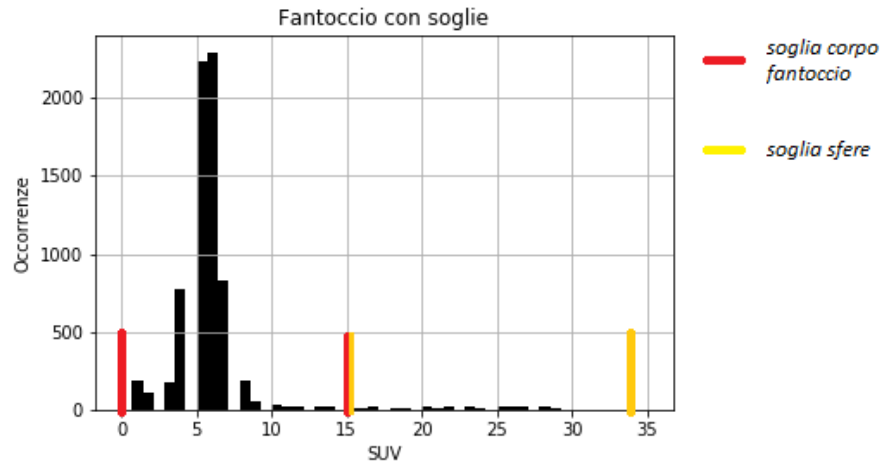


Figura 10: istogramma di intensità del fantoccio con valori soglia per il thresholding.

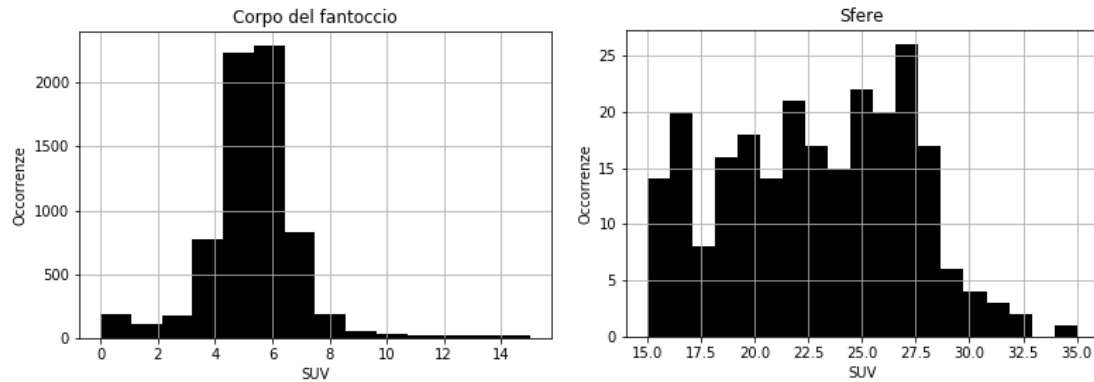


Figura 11: a sinistra: istogramma di intensità del corpo del fantoccio; a destra: istogramma di intensità delle sfere.



## 4 Analisi

### 4.1 Studio del background

Attraverso una maschera rettangolare applicata alla sezione assiale prescelta è stato analizzato il segnale di background. Se ne è valutata l'intensità media riscontrando un andamento costante nei dieci intervalli temporali (Figura 12). Il segnale rimane infatti stabile a 0 SUV e, conseguentemente, non è stato necessario applicare alcun off-set ai dati provenienti dal fantoccio.

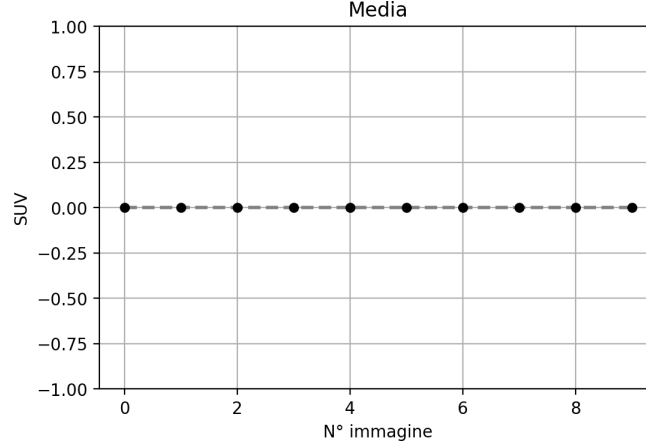


Figura 12: intensità media relativa al background al passare del tempo. La numerazione delle immagini (0, ..., 9) si riferisce agli intervalli temporali di acquisizione (0-3, 3-6, ..., 27-30 minuti).

### 4.2 Estrazione features

Per ciascuna sezione, segmentata come descritto in 3.2, è stato analizzato l'andamento nel tempo di quattro features: media ( $\mu$ ), deviazione standard ( $\sigma$ ), coefficiente di variazione ( $\sigma^*$ ) e entropia ( $H$ ). Le features sono ottenute attraverso le formule (5), (6), (7) e (8) a partire dagli istogrammi di intensità.

Consideriamo un istogramma con  $N$  SUV, definiamo  $x(i)$  l' $i$ -esimo valore dell'istogramma e sia  $X(i) = \frac{x(i)}{\sum_{i=1}^N x(i)}$  l' $i$ -esimo valore normalizzato, allora abbiamo:

$$\mu = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x(i) \quad (5)$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (x(i) - \mu)^2} \quad (6)$$

$$\sigma^* = \frac{\sigma}{|\mu|} \quad (7)$$

$$H = -\sum_{i=1}^N X(i) \ln(X(i)) \quad (8)$$

## 5 Risultati

Lo studio dell'andamento temporale delle features è stato eseguito per il segnale del fantoccio privato delle sfere, per il segnale delle quattro sfere, per quello della sfera di raggio maggiore e della sfera di raggio minore. I risultati sono riportati rispettivamente in Figura 13, in Figura 14, Figura 15 e Figura 16. Nei grafici troviamo in ascissa i 10 intervalli temporali di acquisizione (0-3, 3-6, ..., 27-30 minuti) numerati rispettivamente con 0, 1, ..., 9.

Dai grafici ottenuti si può osservare la maggiore eterogeneità del segnale del corpo del fantoccio rispetto al segnale delle sole sfere. Il corpo del fantoccio, infatti, presenta un'entropia maggiore, seppur costante nel tempo. La concentrazione di radiofarmaco iniettato nelle sfere è quattro volte superiore e dunque possiamo concludere che segnali meno intensi siano maggiormente eterogenei, in accordo con le previsioni. Tuttavia, è interessante osservare che, benchè il decadimento radioattivo porti ad un segnale via via meno intenso, questo non si ripercuota in modo apprezzabile sull'entropia: la feature si mantiene costante nel tempo in tutte le sezioni segmentate.

Una volta applicata la correzione per il decadimento radioattivo attraverso il *Decay Factor* e tenendo conto degli errori sperimentali, si osserva che anche media, deviazione standard e indice di covarianza si mantengono costanti nel tempo, come atteso.

In Appendice sono descritti i procedimenti utilizzati per la valutazione degli errori.

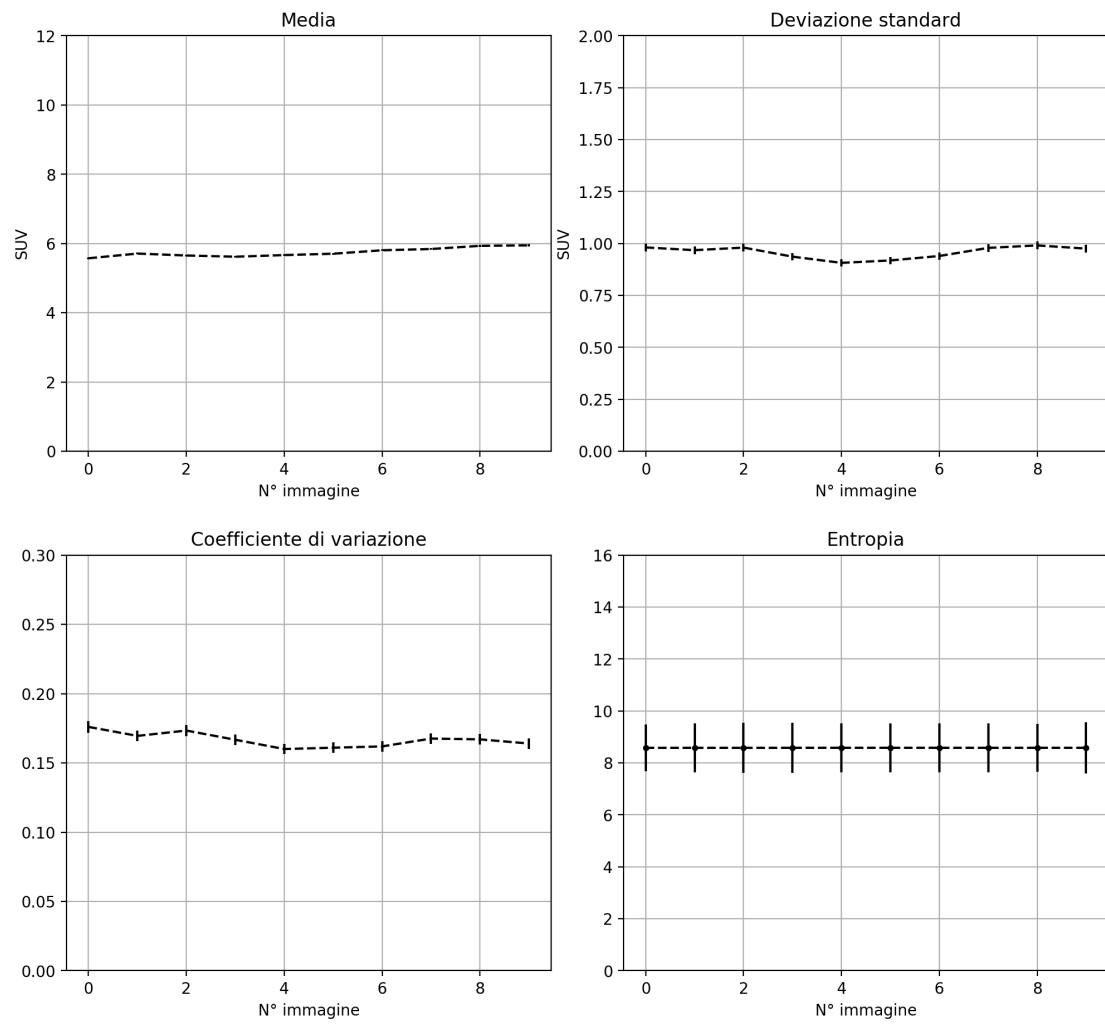


Figura 13: andamento temporale di media, deviazione standard, coefficiente di variazione e entropia del segnale del corpo del fantoccio.

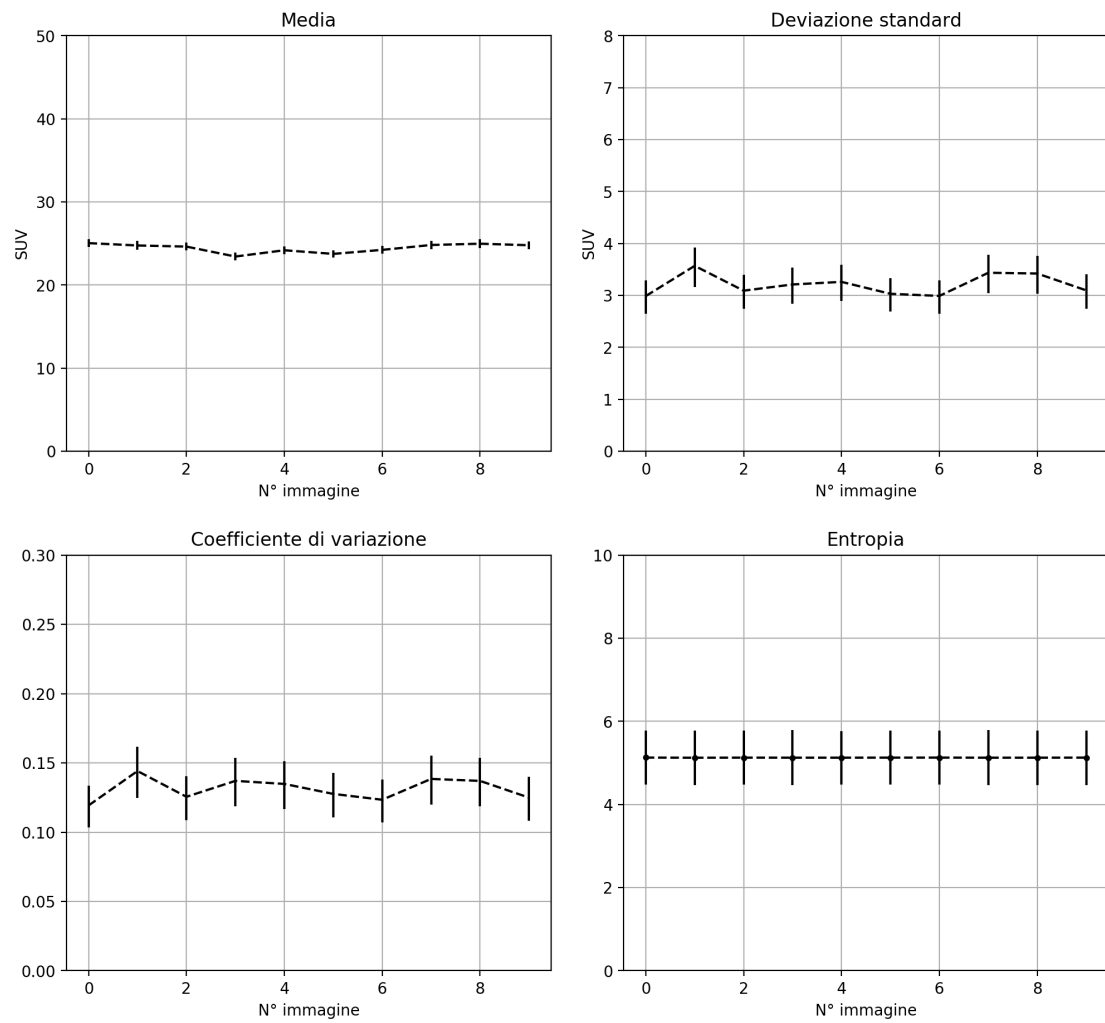


Figura 14: andamento temporale di media, deviazione standard, coefficiente di variazione e entropia del segnale delle quattro sfere.

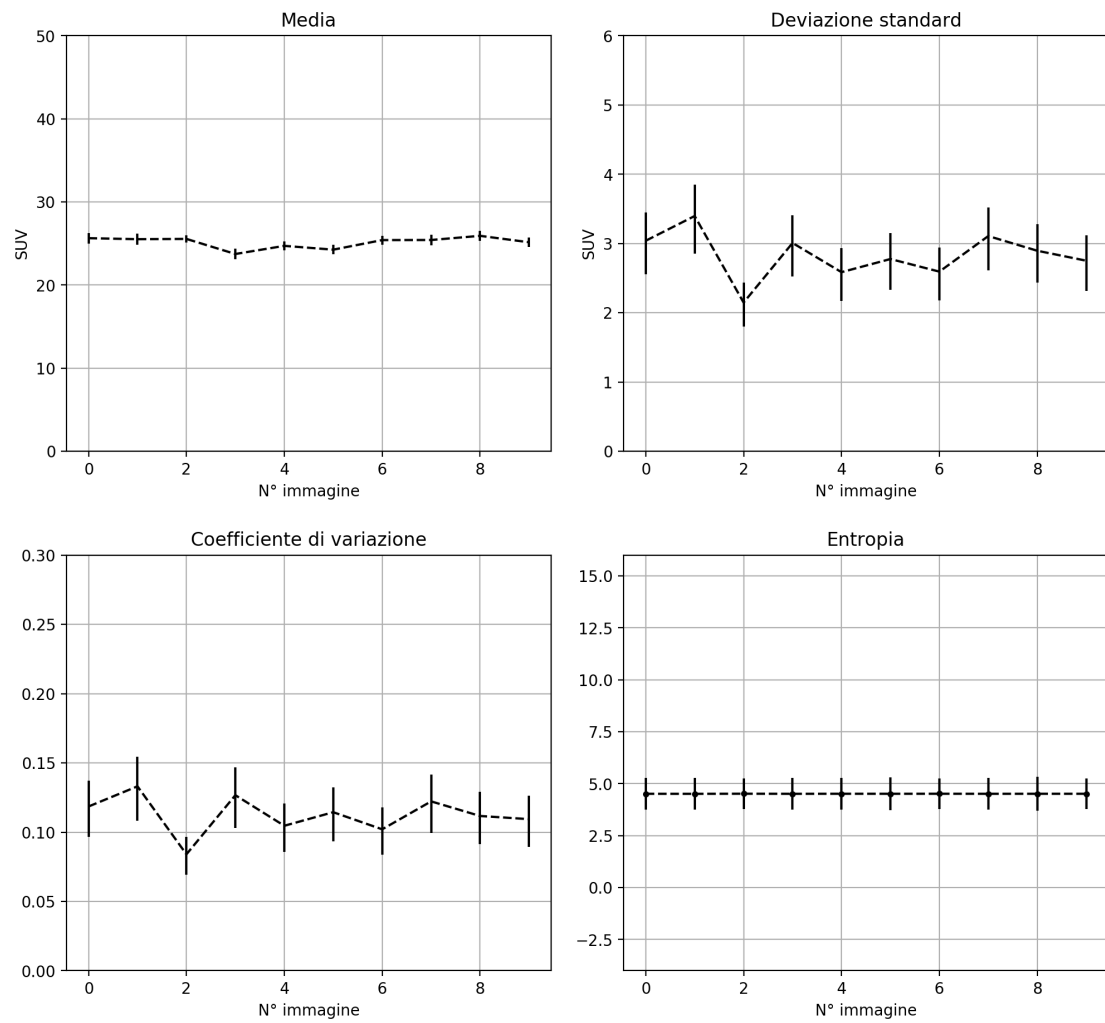


Figura 15: andamento temporale di media, deviazione standard, coefficiente di variazione e entropia del segnale della singola sfera di raggio maggiore.

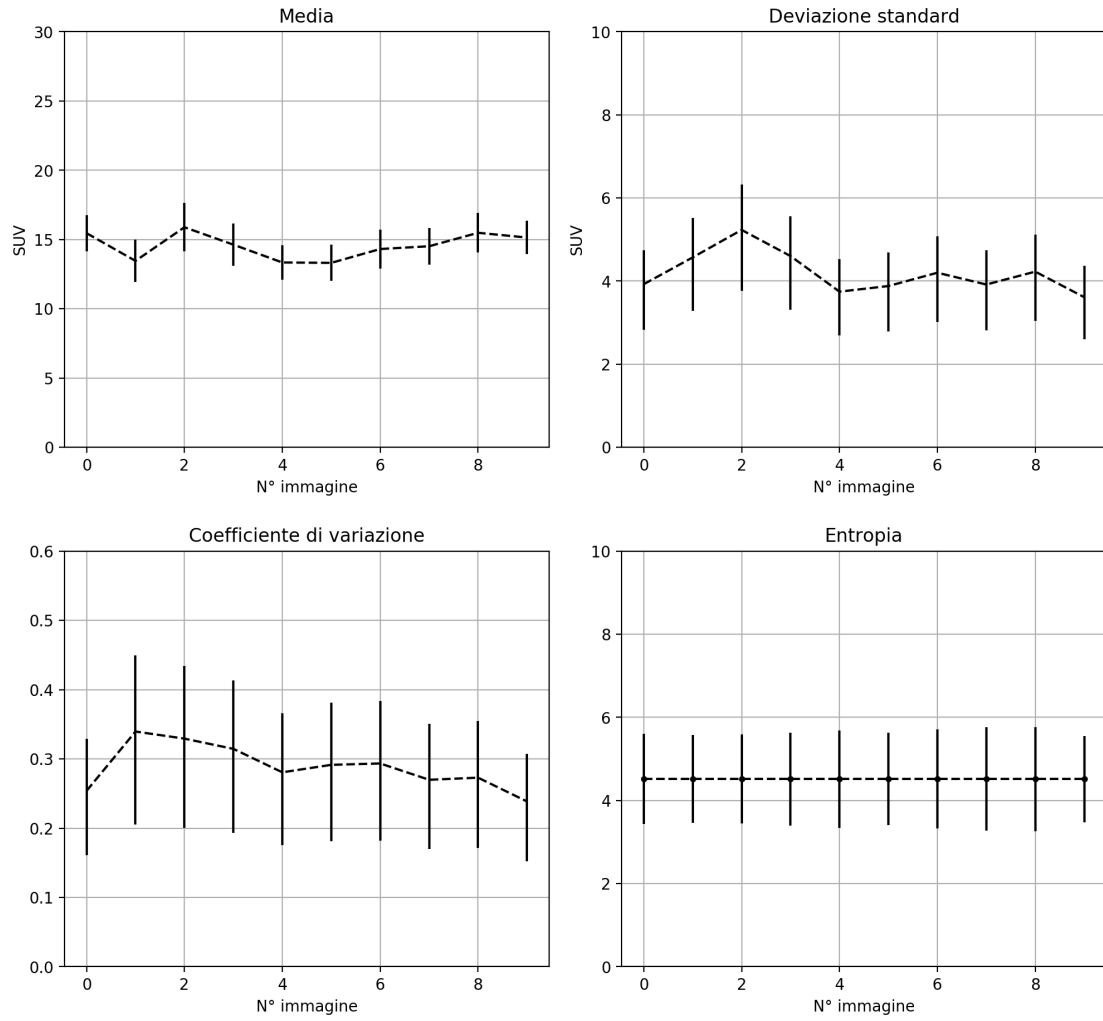


Figura 16: andamento temporale di media, deviazione standard, coefficiente di variazione e entropia del segnale della singola sfera di raggio minore.

Come si può osservare, a causa del PVE il segnale della sfera di raggio minore risulta meno intenso ma con una deviazione standard maggiore rispetto alla altre sfere, nonostante la concentrazione di radiofarmaco sia la stessa. Invece, l'eterogeneità del segnale, misurata dall'entropia, non ha subito variazioni.

Per verificare la dipendenza del segnale dalla concentrazione di radiofarmaco iniettato sono stati valutati:

- rapporto fra intensità media delle sfere e intensità media del corpo del fantoccio (Figura 17, a sinistra).
- rapporto fra deviazione standard del segnale delle sfere e deviazione standard del segnale del corpo del fantoccio (Figura 17, a destra).

A meno di errori sperimentali riconducibili alla misura del volume di acqua contenuta nel corpo del fantoccio, l'andamento dei rapporti analizzati rispecchia la proporzione di 4:1 attesa, mantenendosi costante nei dieci intervalli temporali. Valutando i medesimi rapporti, relativi però al segnale della sfera di raggio minore (17 mm), si può apprezzare la diminuzione di intensità dovuta al PVE (Figura 18).

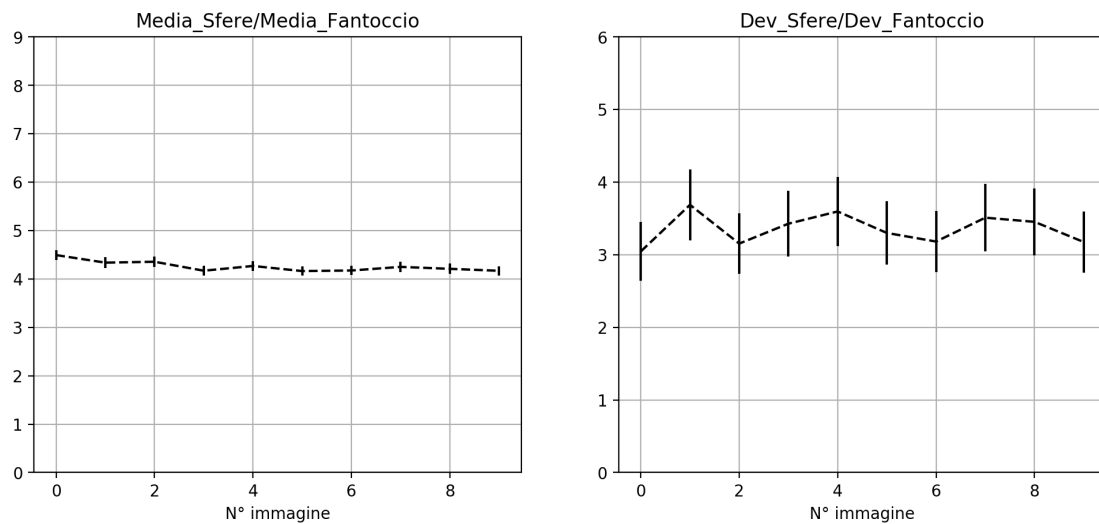


Figura 17: i due rapporti analizzati per il segnale delle sole sfere (media a sinistra e deviazione standard a destra).

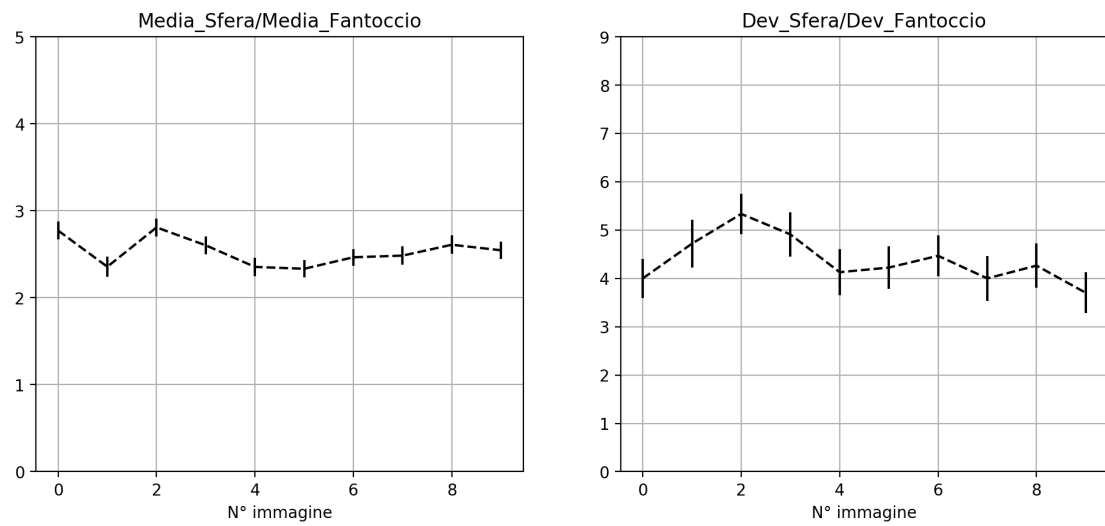


Figura 18: i due rapporti analizzati per il segnale della sfera di raggio minore (media a sinistra e deviazione standard a destra).



## 6 Conclusioni

Durante lo studio sono sorte problematiche legate alle trasformazioni eseguite dal software di ricostruzione sulle immagini. Un esempio è il processo di rescaling: ogni sezione trasversale dell'immagine è stata trasformata automaticamente dal software per poter sfruttare l'intera gamma di toni di grigio; si è resa dunque necessaria una correzione per evitare un'erronea lettura dei valori di intensità.

Quindi, ogni database deve essere accompagnato da un'adeguata documentazione nella quale sono indicati anche i processi portati avanti in fase di acquisizione. Sarà così possibile ottimizzare i tempi di analisi e procedere più agevolmente all'estrazione e alla valutazione delle features.

Non è stato necessario applicare alcuna normalizzazione al segnale del fantoccio, in quanto lo studio del background ha evidenziato un'intensità costante in tutte le immagini. Valutando il rapporto fra le intensità medie si ottiene un valore compatibile a quello atteso: nelle sfere è stato iniettato il radiofarmaco in concentrazione quadrupla rispetto al corpo del fantoccio e, considerando gli errori sperimentali, il rapporto 4.25 : 1, ottenuto dalle analisi, è consistente con le previsioni.

Sia le sfere che il corpo del fantoccio hanno concentrazioni uniformi di radiofarmaco, tuttavia, l'entropia del segnale del corpo del fantoccio risulta maggiore. Questo evidenzia come segnali meno intensi presentino una eterogenità maggiore, in seguito alla presenza di rumore e siano quindi meno stabili.

L'intensità media del segnale presentava inizialmente un andamento crescente nel tempo, corretto poi dividendo i toni di grigio per il *Decay Factor* adeguato. L'andamento crescente risulta essere anomalo, in quanto ci aspettiamo una progressiva diminuzione dell'intensità del segnale dovuta al decadimento radioattivo. Le cause di questa anomalia devono essere indagate in esperimenti successivi, ma sono probabilmente da ricercarsi nelle modalità di acquisizione e nell'algoritmo di ricostruzione. In ogni caso, applicando la dovuta correzione si ottiene un andamento costante in tutte e quattro le segmentazioni dell'immagine: si può dunque avere una stabilità soddisfacente delle features analizzate senza un eccessivo controllo sul tempo trascorso dall'iniezione.

Come atteso, a causa del PVE la sfera piccola presenta un'intensità media minore rispetto alle altre sfere, mentre l'entropia non subisce variazioni apprezzabili.

Sarà comunque necessario approfondire lo studio con nuovi esperimenti per poter comprendere a fondo la relazione fra il metodo di acquisizione e la stabilità delle features. In particolare, sarà interessante confrontare le diverse modalità di acquisizione per valutarne l'influenza sulla robustezza delle informazioni estraibili dalle immagini mediche.

Il processo radiomico ha bisogno di consolidarsi, soprattutto nella sua riproducibilità. L'uso di fantocci è stato essenziale per poter studiare nel dettaglio le acquisizioni PET, valutando la stabilità del segnale e, conseguentemente, delle features estratte. Gli studi compiuti fin'ora hanno permesso di risolvere svariati problemi, giungendo ad una comprensione più profonda dell'analisi radiomica. Tuttavia, sussistono ancora numerosi punti critici legati sia alla limitata risoluzione delle immagini PET che ai fattori di instabilità delle features estraibili. In particolare, sarà interessante simulare situazioni di eterogeneità, acquisendo e analizzando immagini con strutture più complesse e più simili al corpo umano.

# Appendice

## Calcolo degli errori

### Media e deviazione standard

Per valutare l'incertezza associata a media ( $\mu$ ) e deviazione standard ( $\sigma$ ) è stata utilizzata la funzione di Python `scipy.stats.bayes_mvs(x, alpha = 0.95)` che restituisce media, varianza e deviazione standard dell'array di dati  $x$  con  $alpha$  indice della probabilità che il valore vero sia contenuto nell'intervallo di confidenza calcolato.

### Coefficiente di variazione e rapporto fra features di regioni differenti

Per quanto riguarda il coefficiente di variazione ( $\sigma^*$ ) e i rapporti fra le features sono state applicate le regole di propagazione degli errori a partire dagli intervalli di confidenza ottenuti precedentemente.

### Entropia

L'incertezza associata alla misura di entropia ( $H$ ) è stata valutata campionando le sezioni segmentate e calcolando la deviazione standard della media. Per il campionamento sono state utilizzate delle maschere quadrate di  $2 \times 2$  pixel e si è supposto che la distribuzione risultante delle singole misure di entropia fosse normale.

# Bibliografia

- [1] F. A. Mettler, Jr. e M. J. Guiberteau, *Essentials of Nuclear Medicine Imaging*, 6th Ed., Saunders, 2012.
- [2] D. A. Rich, "A Brief History of Positron Emission Tomography", *Journal of Nuclear Medicine Technology*, Volume 25, Issue 1, 1997, pp. 4-11.
- [3] T. Abraham e J. Feng, "Evolution of Brain Imaging Instrumentation", *Seminars in Nuclear Medicine*, Volume 41, Issue 3, 2011, pp. 202-219.
- [4] A. L. Baert e K. Sartor, *Diagnostic Nuclear Medicine*, 2nd Ed., Springer, 2006.
- [5] D. L. Bailey, D. W. Townsend, P. E. Valk e M. N. Maisey, M.N., *Positron-Emission Tomography: Basic Sciences.*, Springer, 2005.
- [6] G. J. Kelloff, J. M. Hoffman, B. Johnson et al., "Progress and promise of FDG-PET imaging for cancer patient management and oncologic drug development", *Clinical Cancer Research*, Volume 11, Issue 8, 2005, pp. 2785-2808
- [7] S. Beaulieu, P. Kinahan, J. Tseng, et al, "SUV varies with time after injection in (18)F-FDG PET of breast cancer: characterization and method to adjust for time differences.", *Journal of Nuclear Medicine*, Volume 44, Issue 7, 2003, pp. 1044-50
- [8] H. Schoder, Y. E. Erdi, K. Chao, et al., "Clinical implications of different image reconstruction parameters for interpretation of whole-body PET studies in cancer patients.", *Journal of Nuclear Medicine*, Volume 45, Issue 4, 2004, pp. 559-66
- [9] M. Soret, S. L. Bacharach e I. Buvat, "Partial-Volume Effect in PET Tumor Imaging.", *Journal of Nuclear Medicine*, Volume 48, 2007, pp. 932-945.
- [10] S. Hess, B. A. Blomberg et al., "The pivotal role of FDG-PET/CT in modern medicine.", *Academic Radiology*, Volume 21, Issue 2, 2014, pp. 232-49.
- [11] G. S. Gazelle, P. M. McMahon et al., "Cost-effectiveness analysis in the assessment of diagnostic imaging technologies.", *Radiology*, Volume 235, Issue 2, 2005, pp. 361-70.
- [12] P. Lambin, E. Rios-Velazquez et al., "Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis.", *European Journal of Cancer*, Volume 48, Issue 4, 2012, pp. 441-6.

- [13] R. J. Gillies , P. E. Kinahan et al., "Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data.", *Radiology*, Volume 278, Issue 2, 2016, pp. 563–577.
- [14] R. J. Gillies , P. E. Kinahan et al., "Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine.", *Nature reviews. Clinical Oncology*, Volume 14, Issue 12, 2017, pp. 749-762.
- [15] S. Yip e H.J.W.L. Aerts, "Applications and limitations of radiomics.", *Physics in Medicine and Biology*, Volume 61, Issue 13, 2016, pp. R150-R166.
- [16] V. Kumar, Y. Gu et al., "Radiomics: the process and the challenges.", *Magnetic Resonance Imaging*, Volume 30, Issue 9, 2012, pp. 1234-48.
- [17] NEMA IEC Body Phantom Set<sup>TM</sup>  
[http : //www.spect.com/pub/NEMA – IEC – Body – Phantom – Set.pdf](http://www.spect.com/pub/NEMA-IEC-Body-Phantom-Set.pdf)